

УДК 616.1-08:615.22

Т.В. КОЛЕСНИК, д.мед.н., професор
/ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»/

Современные позиции валсартана в кардиологической практике

Резюме

Среди нейрогуморальных факторов, определяющих развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы принадлежит одна из ведущих позиций. В работе рассматриваются актуальные вопросы фармакотерапии кардиоваскулярной патологии, в основе которой лежит влияние на функцию ренин-ангиотензиновой системы представителем класса антагонистов рецепторов ангиотензина II – валсартаном. Приводятся данные доказательной медицины по использованию валсартана в кардиологической практике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ренин-ангиотензиновая система, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

Концепция сердечно-сосудистого континуума, представляющая собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе – от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода, впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г., в настоящее время является ведущей патогенетической моделью развития ССЗ, лидирующие позиции в которой на всех этапах признаны за активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1–3].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – это одна из наиболее мощных нейрогормональных систем, приводящая к прогрессированию поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), развитию сердечной недостаточности (СН) [4].

История изучения РААС берет свое начало с 1897 г., когда профессор Стокгольмского Каролинского университета R. Tigerstedt и его ученик G. Bergman, установили, что внутривенное введение кролику водного экстракта коркового слоя почки существенно повышает давление крови. Исследователи пришли к выводу, что почка вырабатывает белок, суживающий сосуды, и назвали его ренин, что послужило началом интереснейшего периода в истории физиологии.

Ренин, как самостоятельное вещество, был выделен и идентифицирован гораздо позже. В 1934 г. Harry Goldblatt с сотрудниками наблюдал повышение артериального давления (АД) у собак после пережатия почечной артерии, этот эффект связали с активацией выработки ренина. Практически одновременно, в 1935 г., поисками ренина занялись две исследовательские группы: Page, Helmer и Kohlstaedt в Индианаполисе (США) и Braun-Menendez, Fasciola и Leloir в Буэнос-Айресе (Аргентина). К 1939 г. и те и другие показали, что сам по себе выделяемый почками ренин вазопресорной активностью не обладает, а является субстратом для выработки истинно гипертензивной субстанции. Выделяемое

почками вещество оказалось ферментом, запускающим каскад реакций, приводящих к появлению вазоактивного октапептида (цепочки из 8 аминокислот). Это вещество ученые из США обозначили как angiotonin, аргентинские исследователи назвали его hypertensin. В 1958 г. октапептид получил название ангиотензин II, была сформулирована концепция о функционировании РААС.

Согласно современным представлениям, РААС представляет собой уникальную регуляторную систему, в которой активный эффектор ангиотензин II вырабатывается в межклеточном пространстве путем последовательного протеолитического расщепления его предшественников. Так, предшественником ангиотензина II является ангиотензиноген – биологически инертный глобулин, синтезируемый в основном в печени [5]. Концентрация ангиотензина в крови практически стабильна. Ренин, представляющий собой кислую протеазу, выделяется в кровь юкстагломерулярным аппаратом почек в виде прогормона – проренина, на долю которого приходится до 70–90% всего иммунореактивного ренина в плазме крови. Недавно описаны рецепторы проренина, их роль уточняется. Ренин может также выделяться некоторыми другими тканями (мозг, сердце, сосуды). Он воздействует на ангиотензин и отщепляет от него несколько концевых фрагментов, что приводит к образованию ангиотензина I или ангиотензинов (1–10) [5]. Именно этот процесс является скоростью-лимитирующим во всем каскаде образования активных метаболитов РААС. Ангиотензин I обладает биологической активностью и может действовать как вазоконстриктор.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) представляет собой экзопептидазу, локализованную на мембранах различных клеток (эндотелиальных, эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев, нейроэпителиоцитов) и в некотором количестве – в плазме крови. Ангиотензинпревращающий фермент отщепляет от ангиотензина I концевой дипептид, конвертируя ангиотензин I в ангиотензин II или ангиотензин (1–8) – главный эффектор РААС. Кроме того, АПФ метаболизирует брадикинин и калликреин до неактивных метаболитов [5, 6]. Под воздействием эндопептидаз,

найденных в мозге и почках, из ангиотензина II образуются ангиотензин III и ангиотензин IV. Последний, вероятно, действует в мозге совместно с ангиотензином II и способствует повышению АД [7].

Эти открытия в физиологии привели к пониманию многих механизмов регуляции АД, процессов компенсации и декомпенсации в сердечно-сосудистой системе (ССС). Общеизвестно, что большинство физиологических эффектов ангиотензина II опосредуются через стимуляцию рецепторов AT₁, в частности, такие эффекты, как вазоконстрикция и повышение АД, реабсорбция натрия в почечных канальцах и в кишечнике, стимуляция синтеза альдостерона, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда (пролиферация и миграция клеток гладкой мускулатуры, гиперплазия интимы, гипертрофия и фиброз миокарда), активация симпатико-адреналовой системы (на пресинаптическом уровне и в надпочечниках); повышение чувствительности барорецепторов, высвобождение аргинина и вазопрессина, задержка воды в организме, повышение гликогенолиза и глюконеогенеза, высвобождение ренина, вазоконстрикция приносящих и в еще большей степени выносящих артериол почечных клубочков, сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока.

Гемодинамические эффекты заключаются в системной вазоконстрикции и росте АД, что зависит также и от стимулирующего действия AT II на другие прессорные системы. Повышается сопротивление кровотоку преимущественно на уровне эфферентных артериол почечных клубочков, следствием чего является повышение гидравлического давления в клубочковых капиллярах. Кроме того, повышается проницаемость клубочковых капилляров, увеличивается сократимость миокарда.

Пролиферативные эффекты выражаются в гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов, фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток артериол, что сопровождается уменьшением их просвета. В почках происходит гипертрофия и гиперплазия мезангиальных клеток [8].

AT II обуславливает высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервов, повышая активность центрального звена симпатической нервной системы. AT II увеличивает синтез альдостерона, который вызывает задержку натрия и увеличение экскреции калия. Увеличивается также высвобождение вазопрессина, что приводит к задержке в организме воды. Существенно, что AT II ингибирует активатор плазминогена и способствует высвобождению мощнейшего прессорного агента – эндотелина I. Указывают и на цитотоксическое действие на миокард, и на увеличение образования супероксид-аниона, который может окислять липиды и инактивировать оксид азота.

Таким образом, известно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в патогенезе сердечной недостаточности (СН) и многих других сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Помимо этого, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II (AT II) и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличения массы тела.

Спектр действия AT II весьма многообразен, в связи с чем возможности снижения его действия в организме имеют исключительно большое значение. Нивелировать эффекты AT II в организме можно двумя путями: изменить его синтез (ингибировать АПФ) или блокировать его эффекты, которые осуществляются за счет связывания ангиотензина II с широко распространенными в организме специфическими мембранными рецепторами: тип 1 (AT₁-рецепторы) и тип 2 (AT₂-рецепторы), каждый из которых регулирует в клетках разнонаправленные процессы.

С открытием S. Perreira в 1965 г. ингибирующего фактора в составе яда южноамериканской змеи *Bothrops jararaca* начала проводиться активная работа по созданию лекарственных препаратов сразу в двух параллельных направлениях [10].

Первым в 1969 г. был получен препарат класса блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) – саралазин, пептидное соединение, близкое по структуре к ангиотензину II. Саралазин блокировал прессорное действие ангиотензина II и понижал тонус периферических сосудов, уменьшал содержание альдостерона в плазме, снижал АД. Однако непредсказуемость его эффектов при клиническом применении к середине 1970-х гг. притормозила процесс изучения БРА (сартанов).

В 1971 г. был синтезирован первый ингибитор АПФ (ИАПФ) – тепротид, а в 1975 г. в лабораториях компании Squibb появился первый ИАПФ для перорального приема – каптоприл. В 1978 г. в New England Journal of Medicine опубликована первая работа по применению каптоприла у больных артериальной гипертензией (АГ) [11]. Так, исторически ингибиторы АПФ раньше БРА нашли свое место в практической кардиологии. Тем не менее, после более чем 20-летнего затишья, в отечественных и зарубежных изданиях вновь возрос интерес к применению сартанов, обладающих длительным эффектом, применяемых перорально и имеющих фармакологические отличия от ингибиторов АПФ.

После саралазина в 1995 г. был синтезирован первый непептидный селективный антагонист рецепторов ангиотензина II, эффективный при приеме внутрь – лозартан, получивший практическое применение в качестве антигипертензивного средства. С его открытием начался новый этап в поединке двух лидеров терапии сердечно-сосудистых заболеваний. В дальнейшем были созданы другие непептидные антагонисты рецепторов ангиотензина II – валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан и эпросартан. Уже через 4 года после регистрации лозартана БРА заняли прочные позиции во всех национальных и международных консенсусах по лечению АГ, а в 2005 г. были включены в рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Создание и активное клиническое применение новых классов лекарственных препаратов в последней четверти XX века позволили изменить течение и прогноз тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы. В то же время, несмотря на то, что ингибиторы АПФ и БРА устраняют неблагоприятное влияние ангиотензина II, механизмы их действия и дополнительные эффекты существенно различаются (рисунок).

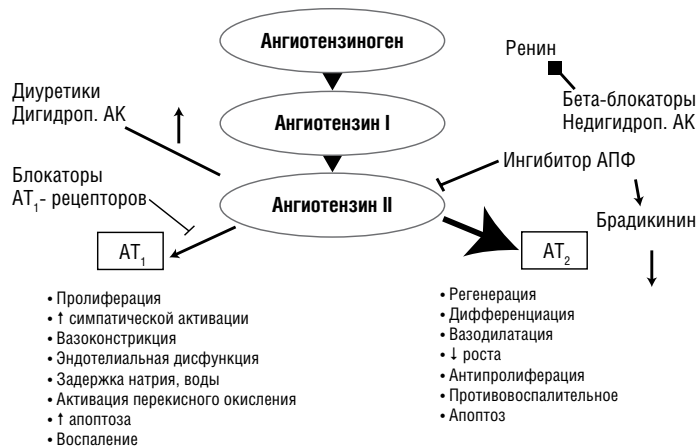


Рисунок. Влияние ингибиторов АПФ и сартанов на ренин-ангиотензиновую систему

БРА предотвращают стимуляцию АТ1-рецепторов и тем самым блокируют основные физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от пути его образования (преобразования ангиотензина I АПФ или химазным путем в миокарде и почках) [12–14, 17]. При этом уровень ангиотензина II в сыворотке крови повышается, что приводит к активации его связывания с АТ2-рецепторами, стимуляция которых обеспечивает БРА дополнительными вазодилатирующими и антипролиферативными свойствами [13, 15–18]. БРА, в отличие от ингибиторов АПФ, не влияют на путь деградации брадикинина и не приводят к его накоплению в сыворотке крови. С этим нейрогормональным медиатором связывают не только развитие сухого кашля, но и снижение скорости клубочковой фильтрации, в связи с чем применение БРА сопровождается менее выраженным повышением уровня креатинина в сыворотке крови, чем при применении ингибиторов АПФ.

Таким образом, блокирование ангиотензина II, независимо от пути его образования, дополнительные эффекты вследствие стимуляции АТ2-рецепторов и отсутствие повышения уровня брадикинина обеспечивают БРА существенные отличия от ингибиторов АПФ [19, 20]:

- 1) БРА более полно блокируют патофизиологические эффекты АТ II;
- 2) при применении БРА отсутствуют нежелательные побочные эффекты, связанные с повышением уровня брадикинина (кашель и снижение скорости клубочковой фильтрации);
- 3) БРА оказывают более выраженное влияние на тканевую РААС, что предполагает более выраженный органо-протекторный эффект.

Учитывая тот факт, что фармакологическое ингибирование АПФ не приводит к полной блокаде образования АТ II, исходя из особенностей клинко-фармакологических характеристик и оптимального профиля безопасности, понятна ведущая роль блокаторов рецепторов АТ II для клинической практики [21].

В настоящее время БРА представлены несколькими подгруппами, различающимися (табл.) по химическому строению: бифениловые производные тетразола (лозартан, кандесартан, ирбесартан, олмесартан); небифениловые производные тетразола (телмисартан); небифениловые нететразолы (эпросартан) и негетероциклические производные (валсартан) [22]. При этом лозартан и кандесартан являются пролекарствами и действуют через свои активные метаболиты, образующиеся после превращения в печени, остальные препараты являются непосредственно активными формами. По характеру взаимодействия с рецептором выделяют конкурентные (эпросартан, олмесартан) и неконкурентные (валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан) сартаны [23].

Высокоселективные непептидные соединения – БРА, избирательно блокируют ангиотензиновые рецепторы, что определяет степень их селективности к АТ1-рецепторам и аффинность (максимальная у олмесартана и кандесартана) [21, 24]. Показано, что их аффинность к АТ1 превышает таковую к АТ2-рецепторам в тысячи раз: для лозартана и эпросартана более чем в 1 тыс. раз, для телмисартана – более чем в 3 тыс., для ирбесартана – 8,5 тыс., для активного метаболита лозартана EXP – 3174 и для кандесартана – 10 тыс., для валсартана – в 24 тыс. раз [25].

Различия БРА по химической структуре, фармакокинетическим свойствам (биодоступность, распределение, период полувыведения) обуславливают многообразие клинических эффектов. Одним из наиболее хорошо изученных и часто назначаемых БРА является неконкурентный антагонист ангиотензина II – **валсартан**. С применением валсартана проведено более 150 клинических исследований и общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тыс., из них более 40 тыс. включены в исследования с изучением заболеваемости и смертности.

Валсартан обладает самостоятельной фармакологической активностью, не имеет активных метаболитов. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Концентрация валсартана достигает максимума через 2 часа после приема. Период полувыведения валсартана из плазмы крови составляет в среднем 9 часов. Основной путь элиминации валсартана из организма – выведение с желчью (70–86%) в основном в неизменном виде. Только 14–30% валсартана выводится с мочой, что делает безопасным его применение у больных с хронической почечной недостаточностью. При билиарном циррозе или обструкции желчевыводящих путей площадь концентрации валсартана под фармакокинетической кривой увеличивается приблизительно в 2 раза.

Препарат хорошо переносится (частота побочных эффектов не отличается от таковых при приеме плацебо), в том числе пациентами пожилого возраста. Валсартан метаболически нейтрален, не влияет на уровень холестерина, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Рекомендуемая стартовая доза валсартана для лечения АГ – 80 мг в сутки, максимальная – 320 мг в сутки. Антигипертензивное действие валсартана является дозозависимым, нарастает при увеличении дозы от 80 до 320 мг, выходя затем на уровень плато. Антигипертензивное действие валсартана становится заметным в течение 1–2 недель, а максимальный эффект достигается на 4–6 неделе от начала лечения. Эффект валсартана сохраняется при длительном (более 2–3 лет) его применении. При лечении АГ 1 и 2 степени эффективность валсартана сравнима с таковой эналаприла, лизиноприла и амлодипина при значительно лучшей, по сравнению с ними, переносимости. Валсартан, в отличие

Таблица. Классификация блокаторов рецепторов АТ II

Препараты	Химическая группа	Фармакологическая активность	Характер связи с рецептором
Лозартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (Е-3174)	Неконкурентный
Валсартан	Негетероциклическое производство	+	Неконкурентный
Ирбесартан	Бифенилтетразол	+	Неконкурентный
Кандесартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (CV11974)	Неконкурентный
Телмисартан	Небифенилтетразол	+	Неконкурентный
Эпросартан	Небифенил-нететразол	+	Конкурентный

от ингибиторов АПФ, не имеет синдрома «ускользания» гипотензивного эффекта, что важно для поддержания эффективной терапии при длительном приеме. Отмена препарата не вызывает развития «рикошетной гипертензии», гипотония «первой дозы» также отсутствует.

Данные многоцентровых исследований, а также отдельные небольшие исследования показали высокую эффективность валсартана при АГ, ХСН, почечной патологии и некоторых других заболеваниях. Результаты экспериментальных, а также клинических исследований свидетельствуют, что валсартан не только предотвращает процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, но и вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). В частности показано, что при длительной терапии валсартаном у больных отмечалась тенденция к уменьшению размеров левого желудочка в систолу и диастолу, повышению сократимости миокарда, обнаружена способность улучшения почечной функции [21, 26, 27].

Антигипертензивная эффективность. Основным гемодинамическим эффектом валсартана является вазодилатация и, следовательно, снижение АД при приеме 1 раз/сутки. Выраженный антигипертензивный эффект валсартана F.H. Messerly [24] объясняет по меньшей мере 7 механизмами: ингибированием прямого вазоконстрикторного действия ангиотензина II; снижением активности симпатической нервной системы; уменьшением канальцевой реабсорбции натрия; снижением выработки альдостерона; снижением активности РААС в мозге; стимуляцией синтеза простагландина; антипролиферативным действием (обратное развитие ремоделированных сосудов).

Результаты ряда мета-анализов показывают высокую 24-часовую антигипертензивную активность валсартана, сравнимую с активностью других антигипертензивных препаратов без увеличения частоты сердечных сокращений [28]. Антигипертензивный эффект становится очевидным в течение 2 недель приема препарата, максимум действия наступает в срок от 3 до 6 недель лечения. Отмена препарата не вызывает развития рикошетной АГ, гипотония первой дозы также отсутствует. Препарат хорошо переносится пациентами пожилого возраста [29]. В недавно опубликованном мета-анализе исследований по валсартану в сравнении с другими представителями класса БРА отмечено достоверное превосходство препарата в дозах 160 и 320 мг над лозартаном в дозе 100 мг по способности снижать систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД), при сопоставимом с действием остальных сартанов антигипертензивном эффекте [30].

Эффективность и переносимость валсартана по сравнению с амлодипином изучалась в исследовании Val-Syst (The Efficacy and Safety of Valsartan Versus Amlodipine in Elderly Patients With Isolated Systolic Hypertension) у больных с изолированной систолической АГ. Из 421 пациента в возрасте от 60 до 80 лет 208 принимали валсартан и 213 – амлодипин. После 2 недель приема плацебо больные были рандомизированы для приема 80 мг валсартана или 5 мг амлодипина в сутки. Через 8 недель при неэффективности доза препаратов удваивалась, еще через 8 недель при необходимости добавлялся гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут. После этого лечение продолжалось еще в течение 12 недель. По данным амбулаторного измерения в обеих группах регистрировалась одинаковая степень снижения АД. При этом в группе амлодипина регистрировалось больше нежелательных эффектов, наиболее частым из которых было появление перифе-

рических отеков [31]. У 164 больных в данном исследовании для контроля эффективности терапии проводилось суточное мониторирование АД (у 79 – из группы валсартана и у 85 – из группы амлодипина). Оба препарата достоверно и в равной степени снижали и дневное, и ночное АД. При терапии амлодипином отмечалось некоторое увеличение ЧСС, а при терапии валсартаном – снижение этого параметра. Среди 138 больных респондентов с хорошим гипотензивным ответом АД в дневное время на терапию валсартаном было больше, чем на амлодипин. Различия в эффективности препаратов в ночное время были менее значимыми [32].

Одним из наиболее известных исследований с использованием валсартана является международное рандомизированное двойное слепое исследование VALUE, в которое было включено свыше 15 тысяч пациентов с АГ в возрасте старше 50 лет и факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При 5-летнем наблюдении было продемонстрировано, что валсартан не уступает амлодипину по способности снижать сердечно-сосудистую смертность, однако частота госпитализаций из-за развития ХСН в группе валсартана оказалась на 19% ниже [33]. Дополнительные преимущества, которые были получены в исследовании VALUE с помощью схем терапии валсартаном и амлодипином, стали основой для создания комбинации этих двух высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов для многоцелевой терапии.

В ходе открытого многоцентрового рандомизированного испытания Val-MARC по оценке влияния снижения АД на концентрацию С-реактивного белка у 1 668 больных с АГ II степени были получены более масштабные данные [34]. Применение валсартана в дозе 160–320 мг обеспечило снижение САД и ДАД на 18 и 9 мм рт. ст. соответственно. Причем антигипертензивный эффект валсартана проявился начиная с очень низких доз (20–40 мг/сут.) и возрастал по мере увеличения дозы. При этом снижение АД на фоне приема валсартана в дозировке 80–320 мг происходило с сохранением нормального суточного ритма.

Комбинация тиазидного диуретика и БРА наряду с комбинацией БРА и антагонистов кальция является одной из востребованных в терапии АГ благодаря высокой гипотензивной эффективности, защите органов-мишеней, безопасности и хорошей переносимости. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД (например, БРА снижают периферическое сопротивление сосудов, а диуретик – снижает объем циркулирующей крови) и блокады контррегуляторных механизмов (например, противодействие со стороны БРА стимуляции РААС, развивающейся при монотерапии диуретиком). Кроме того, БРА нивелируют возможные негативные метаболические последствия терапии диуретиками. При добавлении к валсартану гидрохлоротиазида гипотензивный эффект усиливается и имеет дозозависимый эффект. При использовании комбинации валсартана в дозе 80 мг и гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг уровень САД снижается на 16,5 мм рт. ст., а ДАД – на 11,8 мм рт. ст. При увеличении дозы валсартана до 160 мг и гидрохлоротиазида – до 25 мг, уровень САД снижается на 22,5 мм рт. ст., а ДАД – на 15,3 мм рт. ст. [35]. Комбинация валсартана и гидрохлоротиазида, по данным исследования VAST, обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект и более надежный контроль АД в течение суток, по сравнению с монотерапией валсартаном, при меньшей частоте побочных эффектов.

Антипролиферативное действие валсартана обуславливает его органопротективные эффекты: кардиопротективный за счет регресса гипертрофии и гиперплазии миокарда и мускулатуры сосудистой стенки, улучшение эндотелиальной функции сосудов; ренопротективный. Способность валсартана уменьшать выраженность гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при АГ доказана в ряде исследований [36, 37]. Так, в сравнительном исследовании с амлодипином было отмечено, что при сопоставимом снижении АД масса миокарда ЛЖ в группе валсартана достоверно уменьшалась на 16%, а в группе амлодипина – лишь на 1,2%, причем недостоверно [38].

При длительной терапии валсартаном у больных отмечалась тенденция к уменьшению размеров левого желудочка в систолу и диастолу, повышение сократимости миокарда [21, 27].

Нефропротективное действие сартанов доказано также в исследованиях MARVAL и SMART. Так, в исследовании MARVAL (the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) у 332 больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с микроальбуминурией изучалось влияние валсартана в дозе 80 мг, по сравнению с амлодипином в дозе 5 мг, на величину экскреции белка с мочой в течение 24 недель [30]. В результате при одинаковом снижении АД в обеих группах уровень экскреции альбумина в группе валсартана снизился на 44%, а в группе амлодипина – лишь на 8%. Численность больных, достигших уровня нормоальбуминурии на фоне приема валсартана (29,9%), была достоверно выше таковой на фоне приема амлодипина (14,5%).

Антипротеинурическая эффективность валсартана при АГ и СД 2-го типа получила подтверждение и в японском открытом сравнительном исследовании SMART [39]. Было показано, что при одинаковой антигипертензивной эффективности отношение альбумин/креатинин в моче в группе лечения валсартаном достоверно снизилось на 32%, а в группе лечения амлодипином – увеличилось на 18%. Доля пациентов, у которых отмечена ремиссия или регрессия альбуминурии, была достоверно больше в группе валсартана, по сравнению с группой амлодипина.

Данные о влиянии различных дозировок валсартана на уровень протеинурии у пациентов с АГ и СД 2-го типа получены в исследовании DROP [40]. Пациенты были рандомизированы на 3 группы, в которых валсартан назначался в одной из дозировок – 160, 320 или 640 мг/сутки. Показано достоверное снижение уровня экскреции альбумина при применении препарата в дозе 160 мг на 36%, а в дозах 320 и 640 мг – на 44 и 48% соответственно. Доля пациентов, достигших нормальных значений уровня экскреции альбумина (<20 мкг/мин), составила 12,4% в группе.

Еще один аспект благоприятного действия валсартана – положительное влияние на функцию почек у больных без СД. Мета-анализ (1 594 больных, 10 исследований), проведенный еще в 1997 г., показал, что валсартан более эффективно, нежели другие антигипертензивные средства, снижает вероятность развития терминальной почечной недостаточности и протеинурию (на 29–46%) при недиабетическом поражении почек [26].

Метаболические эффекты. Важно подчеркнуть, что в исследовании VALUE [33] валсартан в дозе 80–160 мг в сутки более выражено снижал риск развития новых случаев СД 2 типа, чем амлодипин в дозе 5–10 мг/сутки. При этом максимальный антидиабетический эффект валсартана проявлялся в группе с наиболее высоким риском развития СД, т.е. у больных старшего воз-

раста с более высоким индексом массы тела, дополнительно получавших тиазидные диуретики и бета-адреноблокаторы. Установлено также, что при приеме валсартана улучшается чувствительность периферических тканей к глюкозе у пациентов с АГ [41].

Валсартан стал первым сартаном, зарегистрированным **для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью**. Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT) было проведено с участием 5010 больных с ХСН II, III и IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) в 300 центрах 16 стран. Больные получали рекомендуемую терапию, к которой [42, 43] был добавлен либо валсартан в стартовой дозе 40–80 мг с последующим повышением до 160 мг 2 раза/сутки, либо плацебо. Валсартан значительно, с высокой статистической значимостью, снижал комбинированный показатель общей смертности и заболеваемости у больных с ХСН (–13,3%, $p=0,009$). Еще более специфичным является снижение показателя госпитализации по причине ХСН (–27,5%, $p<0,001$). Отмечено достоверное улучшение качества жизни больных ($p=0,005$). Препарат замедлял прогрессирование заболевания, что подтверждается значимым улучшением ($p<0,001$) ФК по классификации NYHA, рекомендованной к использованию Международным и Европейским обществами кардиологов для определения тяжести недостаточности кровообращения. Наиболее выраженные клинические эффекты отмечались в группе из 366 больных, не получавших по причине непереносимости ингибиторы АПФ: смертность от всех причин была на 33,1% ниже, по сравнению с группой плацебо. В исследовании Val-HeFT было также показано, что валсартан уменьшает риск развития новых случаев фибрилляции предсердий у пациентов с АГ и ХСН [42].

Исследование VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) – первое и единственное, где БРА (валсартан) не проиграли ингибиторам АПФ **при ишемической болезни сердца** (ИБС) [44]. Было убедительно доказано, что валсартан в дозе 160 мг 2 раза/сутки столь же эффективен, как ингибитор АПФ каптоприл, в сохранении жизни больных острым инфарктом миокарда с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, и что проведение при остром инфаркте миокарда комбинированной терапии ингибиторами АПФ и БРА нецелесообразно. Поэтому валсартан является единственным сартаном, зарегистрированным для лечения инфаркта миокарда, как в острый, так и в постинфарктный периоды.

Схожая картина получена при анализе частоты реваскуляризаций, инсультов, госпитализаций по поводу стенокардии, а также сочетания сердечно-сосудистой смерти с данными сосудистыми событиями [45].

В продолжение исследования VALIANT было проведено исследование VALVACE, в котором было показано что назначение валсартана больным острым коронарным синдромом, перенесшим ангиопластику с установкой голометаллического стента, по сравнению с ингибитором АПФ (каптоприлом, эналаприлом, рамиприлом) сопровождалось достоверным снижением риска рестеноза стента в течение ближайших 6 месяцев (19,5% – в группе валсартана, 34% – в группе ингибиторов АПФ ($p<0,005$)) [46].

В исследовании, целью которого явилось изучение роли валсартана в лечении пациентов с ИБС и ХСН, было показано,

что валсартан способен оказывать выраженное оптимизирующее влияние на кардиогемодинамику у больных ИБС с ХСН [47].

Учитывая уникальный спектр эффектов валсартана, он по праву считается одним из самых обоснованных в кардиологической практике препаратов группы БРА, доказавший свою эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума от факторов риска до ХСН.

Список использованной литературы

- Шальнова С. А. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. – 2006. – № 6. – С. 58–63.
- Мамедов М. Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории до практики / М. Н. Мамедов, Н. А. Чепурина. – М.: Д-р Редди'с, 2008. – 39 с.
- Kannel W. B. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study / W. B. Kannel, T. R. Dawler, D. L. Mac Gee // Circulation. – 1985. – Vol. 61. – P. 1179–1182.
- Беленков Ю. Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю. Н. Беленков, Ю. В. Мареев // Журнал Сердечная недостаточность. – 2002. – № 1. – С. 7–11.
- Brown M. J. Renin: friend or foe / M. J. Brown // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 1026–1033.
- Илларионова Т. С. Препараты, применяемые для лечения гипертонической болезни / Т. С. Илларионова, Н. В. Стуров, В. В. Чельцов // РМЖ. – Т. 15, № 28. – С. 2124–2130.
- Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – № 2. – С. 3–7.
- Cuspidi C. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study / C. Cuspidi, M. L. Muesan, L. Valagussa // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20 (11). – P. 2293–300.
- The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patients outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114(25). – P. 2850–2870.
- Davis J. O. The second Volhard Lecture: the use of blocking agents to define the functions of the renin-angiotensin system / J. O. Davis // Clin. Sc. Mol. Med. Suppl. – 1975. – Vol. 2. – P. 3s–14s.
- Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 12225 in man / H. Gavras, H. R. Brunner, G. A. Turini [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1978. – Vol. 298 (18). – P. 991–995.
- Сидоренко Б. А. Блокаторы AT 1-ангиотензиновых рецепторов / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. – М.: ЗАО «Информатика», 2001. – 196 с.
- Bauer J. H. The angiotensin II type I receptor antagonists: a new class of antihypertensive drugs / J. H. Bauer, G. P. Reams // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 155. – P. 1361–1368.
- De Leeuw P. W. How do angiotensin II receptor antagonists affect blood pressure? / P. W. De Leeuw // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84 (suppl. 2A). – 5K–6K.
- Ellis M. A new class of antihypertensive therapy: angiotensin II receptor antagonists / M. Ellis, J. Patterson // Pharmacotherapy. – 1996. – Vol. 16. – P. 849–860.
- Cardiac and vascular remodeling: effect of antihypertensive drugs / J. Mallion, J. Baguet, J. Siche [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 1999. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. S35–S42.
- AT1-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions / R. Willenheimer, B. Dahlöf, E. Rydberg, L. Erhardt // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20 (14). – P. 997–1008.
- Angiotensin II receptor and angiotensin II receptor antagonists / P. Trimmermans, P. Wong, A. Chui [et al.] // Pharmacol. Rev. – 1993. – Vol. 45. – P. 205–251.
- Кобалава Ж. Д. Современные проблемы артериальной гипертензии. Блокаторы рецепторов ангиотензина II: достижения и перспективы / Ж. Д. Кобалава : Электронный ресурс. – Режим доступа <http://www.cardiosite.ru/article.asp?id=1381>.
- Лапшина Л. А. Органопротекторные свойства кандесартана : метод. рекомендации / Л. А. Лапшина, Л. Ю. Титова. – Харьков, 2006. – 32 с.
- Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II. / R. Lucius, S. Galliant, S. Busche [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 1999. – Vol. 56. – P. 1008–1019.
- Леонова М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II / М. В. Леонова : Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.aspx?id=2456>.
- Сиренко Ю. Н. Роль олдесартана в лечении артериальной гипертензии / Ю. Н. Сиренко, О. Л. Рековец // Артериальная гипертензия. – № 2. – 2009. – С. 14–17.
- Messerly F. H. The ABCs of Antihypertensive Therapy / F. H. Messerly. – The Second Edition – Lippincott Williams, 2000. – 325 p.
- Valsartan: Long-term efficacy and tolerability compared to lisinopril in elderly patients with essential hypertension / A. D. Bremner, M. Baur, P. Oddo-Stock [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 1997.
- Giatras I. Effect of ACE inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials / I. Giatras, J. Lau, A. S. Levey // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 127. – P. 337–345.
- Effect of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease / Gansevoort R. T., de Zeeuw, Shahinfar S. [et al.] // J. Hypertens. Suppl. – 1994. – Vol. 12. – P. S37–S42.
- Mann J. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial of cardiovascular events in hypertension / J. Mann, S. Julius // Blood Press. – 1998. – Vol. 7. – P. 176–183.
- Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension (Review) / B. S. Heran, M. M. Wong, I. K. Heran [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2008. – Vol. 8 (4). – CD003822.
- Viberti G. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus / G. Viberti, N. M. Wheeldon // Circulation. – 2002. – Vol. 6. – P. 672–678.
- A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study / E. Malocco, N. Vari, V. Capuano [et al.] // Clin. Ther. – 2003. – Vol. 25. – P. 2765–2780.
- Comparison of the effects on 24-h ambulatory blood pressure of valsartan and amlodipine, alone or in combination with a low-dose diuretic, in elderly patients with isolated systolic hypertension (Val-syst Study) / P. Palatini, A. Mugellini, V. Spagnuolo [et al.] // Blood Press Monit. – 2004. – Vol. 9. – P. 91–97.
- Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial / S. E. Kjeldsen, S. Julius, G. Mancini [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 1405–1412.
- For the Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction and C-reactive protein. Primary Report of the Val-MARC Trial / P. M. Ridker, E. Danielson, N. Rifai, R. J. Glynn // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 1–7.
- Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy / J. Benz, H. Black, A. Graff [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 1998. – Vol. 12. – P. 861–866.
- The Efficacy of Valsartan in Essential Hypertension and its Effects on Left Ventricular Hypertrophy / H. Mutlu, H. Ozhan, B. Okun [et al.] // Blood Pressure. – 2002. – Vol. 11. – P. 53–55.
- Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension / P. A. Thurmman, P. Kenedi, A. Schmidt [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2037–2042.
- Yasunari et al. // JACC. – 2004. – Vol. 43. – P. 2116–2212.
- The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes // Diabetes Care. 2007. – Vol. 30 (6). – P. 1581–1583.
- Hollenberg et al. American Heart Association. 2006 (abstract).
- Risk of diabetes in a real-world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine / D. Weycker, J. Edelsberg, G. Vincze [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2007. – Vol. 21. – P. 374–380.
- Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / A. P. Maggioni, R. Latini, P. E. Carson [et al.] // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 149. – P. 548–557.
- Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study / M. Wong, L. Staszewski, R. Latini [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 970–975.
- The Effect of Valsartan, Captopril, or Both on Atherosclerotic Events After Acute Myocardial Infarction. An Analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) / J. McMurray, S. Solomon, K. Pieper [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 726–733.
- Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer, J. J. McMurray, E. J. Velazquez [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 1893–1906.
- Peters S. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation - results of the VALVACE trial / S. Peters, M. Meyners, W. Trummel // Int. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 98. – P. 331–335.
- Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) / I. Skoog, H. Lithell, L. Hansson [et al.] // Am. J. Hypertens. 2005. – Vol. 18. – P. 1052–1059.

Резюме

Сучасні позиції валсартану в кардіологічній практиці

Т.В. Колесник

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Серед нейрогуморальних факторів, які визначають розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) належить одна із провідних позицій. У роботі розглядаються актуальні питання фармакотерапії кардіоваскулярної патології, в основі якої лежить вплив на функцію РААС представником класу антагоністів рецепторів ангіотензину II – валсартаном. Наводяться дані доказової медицини щодо використання валсартану в кардіологічній практиці.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, ренін-ангіотензинова система, блокатори ренін-ангіотензинової системи

Summary

Modern position of valsartan in cardiology practice

T.V. Kolesnik

«Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»

Among neurohormonal factors activation of the renin-angiotensin-aldosterone system play key role at the development and progression of cardiovascular diseases. An actually issues of cardiovascular pharmacotherapy based on the function of the renin-angiotensin-aldosterone system representative of the angiotensin II receptor blockers – valsartan takes a review at this article. A result of the evidence-based treatment by valsartan in cardiology practice discusses.

Key words: cardiovascular diseases, the renin-angiotensin system, angiotensin II receptor blockers